

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-215934

(43) 公開日 平成7年(1995)8月15日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 209/00				
A 6 1 K 31/40	ACD			
31/415	ABF			
31/435	ABE			
	8217-4C		C 0 7 D 209/ 00	
審査請求 有 請求項の数10 F D (全 22 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願平4-286645

(22) 出願日 平成4年(1992)9月30日

(31) 優先権主張番号 7 6 8 1 2 3

(32) 優先日 1991年9月30日

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 391030848

メルク フロスト カナダ インコーポレ
ーテッドMERCK FROSST CANAD
A INCORPORATEDカナダ国 ケベック, シティ オブ カー
クランド, トランス-カナダ ハイウェイ
16711

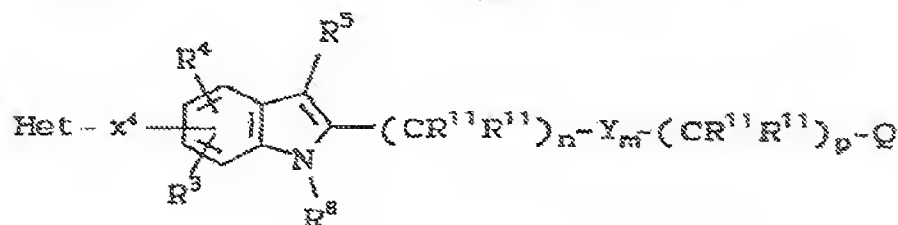
(74) 代理人 弁理士 川口 義雄 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ロイコトリエン生合成の阻害物質としての (ヒサイクリック-アザアリアルメトキシ) インドール

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】 下記式 I



I

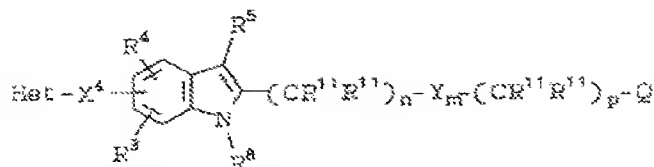
〔式中、HetはArR¹R²、Arは1~3個のN原子を含む8~10員の二環式芳香族環又はそのN酸化物、R¹~R⁴は水素、ハロゲンなど、R⁵は水素、C H₃など、R⁸は水素又はX³-R⁹、R¹¹は水素、低級アルキルなど、X⁴はCH=CH、CH₂-Y¹など、Y¹はO、S、S(O)₂又はCH₂、Qは-CO₂R¹⁰など、mは0又は1、nは0~3、pは0~3

を示す〕で表されるロイコトリエン生合成阻害物質及びこれを含む医薬組成物。

【効果】 上記化合物は抗喘息薬、抗アレルギー薬、抗炎症薬及び細胞保護薬として有用である。これらはまた、下痢、高血圧、アンギナ、血小板凝集、大脳性痙攣、早産、自然流産、月経困難、偏頭痛の治療に有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式1:



I

(式中、HetはArR¹R²; Arは、1～3個のN原子を含む8～10員の二環式芳香族環またはそのN酸化物; R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵は個別に、水素、ハロゲン、ペルハロ低級アルケニル、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-C(OH)R^{11}R^{11'}$ 、 $-CO_2R^{12}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-S(O)R^{14}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2NR^{16}R^{16'}$ 、 $-OR^{17}$ 、 $-NBR^{18}R^{18'}$ 、 $-NR^{19}CONR^{20}R^{20'}$ 、 $-COR^{21}$ 、 $-CONR^{22}R^{22'}$ 、または $-(CH_2)_tR^{23}$; R⁶は水素、 $-CH_3$ 、 CF_3 、 $-C(O)H$ 、 X^1-R^7 または X^2-R^7 ; R⁷及びR⁸は個別に、アルキル、アルケニル、 $-(CH_2)_uPh$ (R¹⁰)₂または $-(CH_2)_uTh$ (R^{10'})₂; R⁹は $-CF_3$ またはR⁸; R⁸は水素または X^3-R^9 ; R¹¹の各々は個別に、水素または低級アルキルを示すか、または同一炭素原子上の2つのR¹¹が結合して炭素原子数3～6のシクロアルキル環を形成し; R¹²は水素、低級アルキルまたは $-CH_2R^{14}$; R¹³は低級アルキルまたは $-(CH_2)_rR^{14}$; R¹⁴は $-CF_3$ またはR¹⁵; R¹⁵は、水素、 $-COR^{16}$ 、R¹⁶を示すか、または同一炭素原子上の2つのR¹⁵が結合してO、SまたはNから選択された2つ以下のヘテロ原子を含む原子数4～6の単環式複素環を形成し; R¹⁶は水素、 $-CF_3$ 、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニルまたは $-(CH_2)_sR^{17}$; R¹⁷は $-(CH_2)_s-C(R^{18}R^{18'})-(CH_2)_s-R^{19}$ または $-CH_2CONR^{20}R^{20'}$; R¹⁸は水素または低級アルキル; R¹⁹は、(a) 3～9個の核炭素原子とN、SまたはOから選択された1つまたは2つの核ヘテロ原子を含み複素環系の環の各々が5～6原子から形成された単環もしくは二環式複素環、または

(b) 基W-R²⁰; R²⁰はアルキルまたは $-COR^{21}$; R²¹は1つまたは2つのR²²基で置換されたフェニル; R²²は水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフォニル、低級アルキルカルボニル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ また

【化1】

は $-N_3$; R²³はアルキル、シクロアルキルまたは単環式モノ複素環; R²⁴は標準アミノ酸の残留構造を示すかまたは同じNに結合したR¹⁸とR²¹とが環化してプロリン残基を形成し; mは0または1; nは0～3; pはmが1のときに1～3; pはmが0のときに0～3; rは0～2; sは0～3; tは0～2; uは0～3; WはO、SまたはNR²⁵; X¹はOまたはNR²⁶; X²はCO、CR²⁷R^{27'}、S、S(O)またはS(O)₂; X³はCO、CR²⁸R^{28'}、S(O)₂または結合; X⁴はCH=CH、CH₂-Y¹またはY¹-CH₂; Y¹はX¹またはX²; Y¹はO、S、S(O)₂またはCH₂; Qは $-CO_2R^{29}$ 、 $-CONHS(O)_2R^{30}$ 、 $-NHS(O)_2R^{31}$ 、 $-S(O)_2NHR^{32}$ 、 $-CONR^{33}R^{33'}$ 、 $-CO_2R^{34}$ 、 $-CONR^{35}R^{35'}$ 、 $-CR^{36}R^{36'}OH$ または1H-もしくは2H-チトラゾル-5-イル)で示される化合物または医薬として許容されるその塩。

【請求項2】 式中のX⁴がCH₂-Y¹でありY¹がOであることを特徴とする請求項1に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

【請求項3】 式中のR¹、R²、R³及びR⁴が水素; R⁵がX²-R⁷; R⁷がR⁸; R⁸がR⁹; R¹⁰が水素またはハロゲン; mが0; nが1～3; uがR⁶で0及びR⁸で1; X²がCR²⁷R^{27'}またはS; X⁴がCH₂-Y¹; Y¹がO; 及びQが $-CO_2R^{29}$ を示す請求項1に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

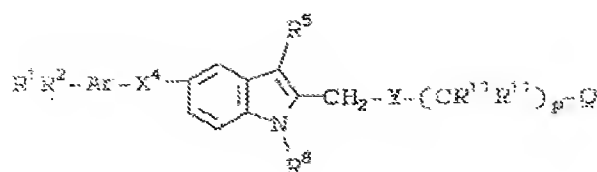
【請求項4】 式中のR¹、R²、R³及びR⁴が水素; R⁵がX²-R⁷; R⁷がR⁸; R⁸がR⁹; R¹⁰が水素またはハロゲン; mが0; nが1～3; uがR⁶で0及びR⁸で1; X²がCR²⁷R^{27'}またはS; X⁴がCH₂-Y¹; Y¹がO; 及びQが1-H-または2H-チトラゾル-5-イルを示す請求項1に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

【請求項5】 式1a:

【化2】

3

4



Ia

〔式中、置換基は、

【化3】

Ex	R ¹ /R ²	Ar	X ⁴	R ⁵	R ⁶	Y-(CR ¹¹ R ¹²) _p -Q
1	H/H	イソキノリン-3-イル	CH ₂ O	S-t-Bu	CH ₂ Ph-4-Cl	C(He) ₂ CO ₂ H
2	7-He/H	1,8-ナフチリジン-2-イル	CH ₂ O	S-t-Bu	CH ₂ Ph-4-COHe	C(He) ₂ NHS(O) ₂ Ph
3	4-CF ₃ /H	キノリン-8-イル	CH ₂ S	Me	CH ₂ Ph-4-Cl	C(He) ₂ CO ₂ H
4	H/H	インドリジン-6-イル	CH=CH	S-t-Bu	CH ₂ Ph-3-CN	C(He) ₂ CO ₂ H
5	H/H	インドリジン-6-イル	CH ₂ CH ₂	S-t-Bu	CH ₂ Ph-3-CN	C(He) ₂ CO ₂ H
6	H/H	ベンゾイソキノリン-2-イル	CH ₂ O	COCH ₂ -t-Bu	CH ₂ Ph-4-CF ₃	CH ₂ C(He) ₂ OH
7	6-Cl/H	イミダゾール(1,2-a)-ピリジン-2-イル	CH ₂ O	SPh	CH ₂ -3-Th-3-S(O) ₂ Me	C(He) ₂ CONHS(O) ₂ Me
8	H/H	1,7-ナフチリジン-2-イル	CH ₂ O	S-t-Bu	CH ₂ Ph-4-Cl	C(He) ₂ CO ₂ H
9	H/H	1,8-ナフチリジン-2-イル	CH ₂ O	S-t-Bu	CH ₂ Ph-4-Cl	C(He) ₂ CO ₂ H
10	H/H	キノリン-3-イル	CH ₂ O	S-t-Bu	CH ₂ Ph-4-Cl	C(He) ₂ CO ₂ H
11	H/H	キノリン-4-イル	CH ₂ O	S-t-Bu	CH ₂ Ph-4-Cl	C(He) ₂ CO ₂ H
12	H/H	キノキサリン-2-イル	CH ₂ O	S-t-Bu	CH ₂ Ph-4-Cl	C(He) ₂ CO ₂ H
13	H/H	1,8-ナフチリジン-2-イル	CH ₂ O	S-t-Bu	CH ₂ Ph-4-Cl	C(He) ₂ CO ₂ H
14	H/H	イミダゾール(1,2-a)-ピリジン-2-イル	CH ₂ O	S-t-Bu	CH ₂ Ph-4-Cl	C(He) ₂ CO ₂ H
15	H/H	キノキサリン-2-イル	CH ₂ O	COCH ₂ -t-Bu	CH ₂ Ph-4-Cl	C(He) ₂ CO ₂ H
16	H/H	キノキサリン-2-イル	CH ₂ O	Me	CH ₂ Ph-4-Cl	C(He) ₂ CO ₂ H

を示す〕で示される請求項1に記載の化合物。

【請求項6】 治療有効量の請求項1に記載の化合物と医薬として許容される担体とを含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項7】 更に、非ステロイド系抗炎症薬、末梢鎮痛薬、シクロオキシゲナーゼ阻害物質、ロイコトリエン拮抗物質、ロイコトリエン生合成阻害物質、H₂-受容体拮抗物質、抗ヒスタミン剤、プロスタグランジン拮抗物質、トロンボキサン拮抗物質、トロンボキサンシンターゼ阻害物質及びACE拮抗物質から成るグループから選択された有効量の第2有効成分を含むことを特徴とする請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項8】 有効量の請求項1に記載の化合物をヒト以外の哺乳動物に投与することからなる哺乳動物体内でのSRSS-Aまたはロイコトリエンの合成、作用または遊離の防止方法。

【請求項9】 治療有効量の請求項1に記載の化合物をヒト以外の要治療哺乳動物に投与することからなる哺乳動物の喘息治療方法。

【請求項10】 治療有効量の請求項1に記載の化合物をヒト以外の要治療哺乳動物に投与することからなる哺乳動物の炎症性眼病治療方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、ロイコトリエン生合成の阻害物質活性を有する化合物、これらの化合物の製造方法、これらの化合物を哺乳類（特にヒト）に使用するための方法及び医薬製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 欧州特許出願第166,591号及び第275,667号は、プロスタグランジン拮抗物質活性及びロイコトリエン生合成の阻害物質活性を夫々有する一連のインドールベースの一連の化合物を開示している。欧州特許第181,568号及び第200,101号は、2つの芳香核を有する一連の化合物を開示し、これらの化合物がロイコトリエン生合成の阻害物質活性を有することを記載している。欧州特許第279,263号は、ロイコトリエン生合成の阻害物質活性を有するインドール類、ベ

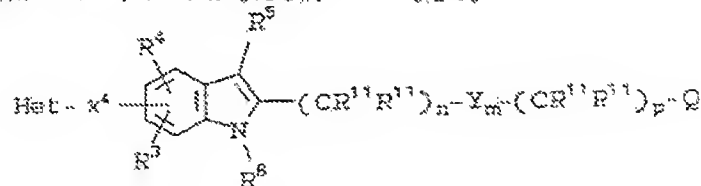
ンゾフラン類及びベンゾチオフェン類を開示している。米国特許第4,629,733号は、抗血栓性を有しホスホジエステラーゼ及び腫瘍転移の双方を阻害する新規なインドリノン類を開示している。キノリルインドール類の化学的製造に関してはSheinkman他によってChem. Ab., Vol. 67, 54017 (1967)に記載されているが、この文献はこれらの化合物の用途に関しては言及していない。Bielecki他によるChem. Ab., Vol. 98, 197936 (1983)に所収の論文、Pakula他によるChem. Ab., Vol. 105, 190835 (1986)に所収の論文、及び特許第1,228,848号明細書は、インドール-3-酢酸の多数のN-アシル誘導体が抗炎症薬として有望であることを記載している。

【0003】欧州特許第419,049号(1991年3月27日)は、(キノリン-2-イルメトキシ)インドールがロイコトリエン生成の阻害物質であると教示している。

【0004】

【発明の概要】本発明は、ロイコトリエン生成の阻害物質活性を有する化合物、これらの化合物の製造方法、これらの化合物を哺乳類(特にヒト)に使用するための方法及び医薬製剤に関する。

【0005】本発明化合物は、ロイコトリエン生成の阻害物質活性を有するため、抗喘息薬、抗アレルギー薬、抗炎症薬として有用であり、また、アレルギー性鼻炎及び慢性気管支炎の治療、乾癬及びアトピー性皮膚炎のような皮膚疾患の軽減に有用である。これらの化合物はまた、心血管及び血管系にロイコトリエンが与える病



【式中、HetはArR¹R⁷；Arは、1～3個のN原子を含む8～10員の二環式芳香族環またはそのN酸化物；R¹、R²、R³、R⁴及びR¹⁰は個別に、水素、ハロゲン、バルハロ低級アルケニル、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{O})_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{C}(\text{OH})\text{R}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{SR}^{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{CONR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $-\text{COR}^{16}$ 、 $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{15}$ 、または $-(\text{CH}_2)_r\text{R}^{21}$ ；R⁵は水素、 $-\text{CH}_3$ 、 CF_3 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 X^1-R^6 または X^2-R^7 ；R⁶及びR⁸は個別に、アルキル、アルケニル、 $-(\text{CH}_2)_u\text{Ph}$ (R^{10})または $-(\text{CH}_2)_u\text{Th}(\text{R}^{10})_2$ ；R⁷は $-\text{CF}_3$ またはR⁶；R⁸は水素または X^3-R^9 ；R¹¹の各々は個別に、水素または低級アルキルを示すか、または

理作用。例えばアンギナまたは内毒素ショックを生じるような作用を阻害するために有用である。本発明化合物はまた、アレルギー性結膜炎のような炎症性及びアレルギー性眼病の治療に有用である。化合物はまた、細胞保護薬としても有用であり、偏頭痛の治療にも有用である。

【0006】本発明化合物は、びらん性胃炎、びらん性食道炎、炎症性腸疾患、エタノールに誘発される出血性びらん、肝性壊血、肝臓、脾臓、腎臓もしくは心臓組織の毒物に誘発される障害または壊死、 CCl_4 及びD-ガラクトサミンのような肝細胞毒物によって生じた肝実質障害、壊血性腎不全、疾患に誘発される肝障害、胆汁塩に誘発される脾臓または胃の障害、外傷またはストレスに誘発される細胞障害、グリセロールに誘発される腎不全、のような哺乳類(特にヒト)の病的状態の治療または予防に有用である。

【0007】本発明化合物は、5-HPEETE、5-HETE及びロイコトリエンのようなアラキドン酸の5-リポキシゲナーゼ代謝産物の生成を阻害する物質である。ロイコトリエンB₄、C₄、D₄及びE₄は、喘息、乾癬、疼痛、潰瘍及び全身性アナフィラキシーのような種々の病的状態に関与することが知られている。従って、これらの化合物の生成を阻害すると、上記及びその他のロイコトリエン関連の病的状態が緩和されるであろう。

【0008】

【詳細な説明】本発明は、式I：

【0009】

【化4】

I

同一炭素原子上の2つのR¹¹が結合して炭素原子数3～6のシクロアルキル環を形成し；R¹²は水素、低級アルキルまたは $-\text{CH}_2\text{R}^{21}$ ；R¹³は低級アルキルまたは $-(\text{CH}_2)_r\text{R}^{21}$ ；R¹⁴は $-\text{CF}_3$ またはR¹³；R¹⁵は、水素、 $-\text{COR}^{16}$ 、R¹⁵を示すか、または同一炭素原子上の2つのR¹⁵が結合してO、SまたはNから選択された2つ以下のヘテロ原子を含む原子数4～6の単環式複素環を形成し；R¹⁶は水素、 $-\text{CF}_3$ 、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニルまたは $-(\text{CH}_2)_r\text{R}^{21}$ ；R¹⁷は $-(\text{CH}_2)_s-\text{C}(\text{R}^{16}\text{R}^{16})-(\text{CH}_2)_s-\text{R}^{19}$ または $-\text{CH}_2\text{CONR}^{14}\text{R}^{15}$ ；R¹⁸は水素または低級アルキル；R¹⁹は、(a) 3～9個の核炭素原子とN、SまたはOから選択された1つまたは2つの核ヘテロ原子を含み複素環基の環の各々が5～6原子から形成された単環もしくは二環式複素環、または

(b) 基 $W-R^{20}$; R^{20} はアルキルまたは $-COR^{21}$; R^{21} は1つまたは2つの R^{22} 基で置換されたフェニル; R^{22} は水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフォニル、低級アルキルカルボニル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ または $-N_3$; R^{23} はアルキル、シクロアルキルまたは単環式モノ複素環; R^{24} は標準アミノ酸の残留構造を示すかまたは同じNに結合した R^{25} と R^{26} とが環化してプロリン残基を形成し; mは0または1; nは0~3; pはmが1のときに1~3; pはmが0のときに0~3; rは0~2; sは0~3; tは0~2; uは0~3; WはO、Sまたは NR^{27} ; X^1 はOまたは NR^{28} ; X^2 はCO、 $CR^{29}R^{30}$ 、S、 $S(O)$ または $S(O)_2$; X^3 はCO、 $CR^{31}R^{32}$ 、 $S(O)_2$ または結合; X^4 は $CH=CH$ 、 CH_2-Y^1 または Y^1-CH_2 ; Y^1 は X^1 または X^2 ; Y^1 はO、S、 $S(O)_2$ または CH_2 ; Oは $-CO_2R^{33}$ 、 $-CONHS(O)_2R^{34}$ 、 $-NHS(O)_2R^{35}$ 、 $-S(O)_2NHR^{36}$ 、 $-CONR^{37}R^{38}$ 、 $-CO_2R^{39}$ 、 $-CONR^{40}R^{41}$ 、 $-CR^{42}R^{43}OH$ または1H-もしくは2H-テトラゾル-5-イル]で示される新規な化合物または医薬として許容されるその塩を提供する。

【0010】式Iの化合物の好ましい具体例は、式中の X^4 が CH_2-Y^1 であり Y^1 がOであり、残りの置換基が式Iと同義である化合物である。

【0011】式Iの化合物の別の好ましい例は、式中の R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が水素; R^5 が X^2-R^{10} ; R^7 が R^8 ; R^8 が R^9 ; R^{10} が水素またはハロゲン; mが0; nが1~3; uが R^6 でO及び R^6 で1; X^2 が $CR^{11}R^{12}$ またはS; X^4 が CH_2-Y^1 ; Y^1 がO; 及びQが $-CO_2R^{33}$ または1H-もしくは2H-テトラゾル-5-イルを示し、残りの置換基が式Iと同義の化合物または医薬として許容されるその塩である。

【0012】定義

以下の略号を以下の意味で使用した:

Me = メチル

Bn = ベンジル

Ph = フェニル

DIBAL-N = 水素化ジイソブチルアルミニウム

HMPA = ヘキサメチルリン酸トリアミド

KHMDS = カリウムヘキサメチルジシラジド

i-Bu = *tert*-ブチル

i-Pr = イソプロピル

c-CyH = シクロヘキシル

C-Pr = シクロプロピル

c = シクロ

Ac = アセチル

Tz = 1H-または2H-テトラゾル-5-イル

Th = 2-または3-チエニル

c-CyH = シクロペンチル

1-Ad = 1-アダマンチル

NBS = N-ブロモスクシンイミド

NCS = N-クロロスクシンイミド。

【0013】アルキル、アルケニル及びアルキニルは、直鎖状、分枝状及び環式構造及びその組み合わせを含む。

【0014】「アルキル」なる用語は、「低級アルキル」を意味し、炭素原子数2以下の炭素フラグメントも包含する。アルキル基の例は、メチル、エチル、ノルボルニル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、エイコシル、3,7-ジエチル-2,2-ジメチル-4-プロピルノニル、シクロドデシル、アダマンチルなどである。

【0015】「低級アルキル」なる用語は、炭素原子数1~7のアルキル基を意味する。低級アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-及びtert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、2-メチルシクロプロピル、シクロプロピルメチルなどである。

【0016】「シクロアルキル」なる用語は、炭素原子数3~7の炭化水素環を意味する。シクロアルキル基の例は、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘプチル、などである。

【0017】「低級アルケニル」なる用語は、炭素原子数2~7のアルケニル基を意味する。低級アルケニル基の例は、ビニル、アリル、イソプロベニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、シクロプロベニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、1-プロベニル、2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、などである。

【0018】「低級アルキニル」なる用語は、炭素原子数2~7のアルキニル基を意味する。低級アルキニル基の例は、エチニル、プロピルギル、3-メチル-1-ペンチニル、2-ヘプチニル、などである。

【0019】「低級アルコキシ」なる用語は、炭素原子数1~7の直鎖状、分枝状または環式構造のアルコキシ基を意味する。低級アルコキシ基の例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、シクロプロポキシ、シクロヘキシルオキシである。

【0020】「低級アルキルチオ」なる用語は、炭素原子数1~7の直鎖状、分枝状または環式構造のアルキルチオ基を意味する。低級アルキルチオ基の例は、メチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、シクロヘプチルチオ、などである。例えばプロピルチオ基は $-SCH_2CH_2CH_3$ で示される。

【0021】 R^{20} の定義に使用された「単環式モノ複素環」なる用語は、環中にN、SまたはOから選択されたヘテロ原子を1つだけ含む5~7員の単環系を意味する。その例は、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオ

フェン、ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、などである。

【0022】 R^{10} の定義に使用された「単環または二環式複素環」なる用語は、2,5-ジオキソ-1-ピロリジン、(3-ピリジンカルボニル)アミノ、1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドル-2-イル、1,3-ジヒドロ-2H-イソインドル-2-イル、2,4-イミダゾリンジオン-1-イル、2,6-ピペリジンジオン-1-イル、2-イミダゾリル、2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル、ピペリジン-1-イル、モルフォリン-1-イル、ピペラジン-1-イル、などを意味する。

【0023】「Ar」の定義に使用された「1~3個のN原子を含む8~10員の二環式芳香族環及びそのN酸化物」なる用語は、インドール、インドリジン、インダゾール、ベンズイミダゾール、イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン、イミダゾ〔5,4-c〕ピリジン、ピロロ〔3,2-b〕ピリジン、イソキノリン、3,4,5,6,7または8-キノリン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、1,8-ナフチリジン、ピリド〔2,3-b〕ピラジン、などを包含する。

【0024】任意の複素環の結合点は環の任意の自由原子価の部位である。

【0025】標準アミノ酸なる用語は、アラニン、アスパラギン、アスパラギン酸、アルギニン、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン及びバリンなどのアミノ酸を含めて使用する。(F.H.C.Crick, Symposium of the Society for Experimental Biology, 1958 (12) p. 140参照)。

【0026】 R^1 及び R^2 がArの任意の自由位置に存在し得ることが理解されよう。

【0027】 $Ph(R^{10})_2$ 及び $Th(R^{10})_2$ なる用語は、2つの R^{10} 置換基で置換されたフェニルまたはチエニル基を示す。

【0028】ハロゲンはF、Cl、Br及びIを含む。

【0029】特定分子中の置換基(例えば R^1 、 R^2 、 R^{10} 、 $Ph(R^{10})_2$ 、など)の定義はいずれも、分子中の他の場所の定義から独立している。従って、 $-NR^{10}$ 、 R^{10} は NH 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、などを示す。

【0030】2つの R^{10} がNを介して結合したときに形成された単環式複素環の例は、ピロリジン、ピペリジン、モルフォリン、チアモルフォリン、ピペラジン、及びN-メチルピペラジンである。

【0031】Qのプロドラッグエステル(例えば $Q-CO_2R^{10}$ の場合)は、Saari他、J. Med. Che-

m., 21, No. 8, 746~753 (1978)、Sakamoto他、Chem. Pharm. Bull., 32, No. 6, 2241~2248 (1984)及びBundgaard他、J. Med. Chem., 30, No. 3, 451~454 (1987)によって記載されているようなエステルを包含する。

【0032】本明細書中に記載の化合物のいくつかは、1つ以上の非対称中心を含み、従って、ジアステレオマー及び光学異性体を形成し得る。本発明は、可能なこれらのジアステレオマー及びそれらのラセミ体、分割された純粋な形態の鏡像異性体、医薬として許容されるその塩をすべて包含することを理解されたい。

【0033】本発明の医薬組成物は、有効成分として式Iの化合物または医薬として許容されるその塩を含有し、更に、医薬として許容される担体、及び任意にその他の治療成分を含有し得る。「医薬として許容される塩」なる用語は、無機塩基及び有機塩基を含む医薬として許容される無毒の塩基から調製された塩を意味する。無機塩基から誘導される塩は、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン、第一マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛、などの塩である。特に好ましい塩は、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム塩である。医薬として許容される無毒の有機塩基から誘導される塩の例は、第一、第二及び第三アミン、天然置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、及び塩基性イオン交換樹脂の塩を包含し、例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルフォリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン(hydrabamine)、イソプロピルアミン、リシン、メチルグルカミン、モルフォリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオプロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミン、などの塩である。

【0034】本発明化合物が塩基性のとき、無機及び有機の酸を含む医薬として許容される無毒の酸から塩を調製し得る。このような酸の例は、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、ショウノウスルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、硝酸、パモ酸(pamoic acid)、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸、などである。特に好ましい酸は、クエン酸、臭化水素酸、塩酸、マレイン酸、リン酸、硫酸及び酒石酸である。

【0035】治療方法に関する以下の記載において、「式Iの化合物」なる表現が、医薬として許容されるその塩を包含することを理解されたい。

【0036】式Iの化合物は、ロイコトリエンの生合成を阻害する能力を有するので、ヒト患者においてロイコトリエンによって誘発される症状を阻害するために有用である。哺乳類におけるこのようなロイコトリエン生合成の阻害は、本発明の化合物及び医薬組成物が、哺乳類、特にヒトにおいて；（1）喘息のような疾患を含む呼吸障害、（2）アレルギー性関節炎、接触皮膚炎、アレルギー性結膜炎、などのようなアレルギー及びアレルギー反応、（3）関節炎または炎症性腸疾患のような炎症、（4）疼痛、（5）乾燥、などの皮膚症状、（6）アングナ、内臓系ショック、などのような心血管症状、及び（7）免疫学的または化学的（シクロスポリン（cyclosporin））な病因によって誘発された虚血によって生じる腎不全の治療、予防または緩和に有用であること、また、化合物が細胞保護薬であることを示す。

【0037】化合物の細胞保護活性は、動物及びヒトの双方において、強い刺激物の有害作用、例えばアスピリンまたはインドメタシンの潰瘍誘発作用に対する胃腸粘膜の耐性強化として観察される。胃腸管に対する非ステロイド系抗炎症薬の作用をかなり軽減することに加え、動物試験では、細胞保護化合物が、塩酸、過塩素酸、エタノール、高張塩溶液、などの経口投与によって誘発される胃損傷を防止することが認められた。

【0038】細胞保護能力を測定するために2つのアッセイを使用し得る。これらのアッセイは、（A）エタノール誘発損傷アッセイ及び（B）インドメタシン誘発潰瘍アッセイであり、いずれも欧州特許第140,684号に記載されている。

【0039】予防または治療目的で使用される式Iの化合物の薬用量は勿論、治療すべき症状の重症度、式Iの化合物の種類、及びその投与経路に従って異なる。また、個々の患者の年齢、体重及び応答によって異なる。抗喘息、抗アレルギーまたは抗炎症の目的、概して細胞保護以外の目的で使用する場合には一般に、哺乳類の体重1kgあたり約0.001mg〜約100mg、好ましくは0.01mg〜約10mgの範囲、極めて好ましくは0.1〜1mgの範囲の薬用量を1日1回投与するかまたは1日数回に分割して投与する。また、いくつかの症例ではこれらの範囲外の薬用量の使用が必要であろう。

【0040】組成物を静脈内投与によって使用する場合には、抗喘息、抗炎症または抗アレルギーのための適当な日用量は、体重1kgあたり式Iの化合物約0.001mg〜約25mg（好ましくは0.01mg〜約1mg）であり、細胞保護のための適当な日用量は、体重1kgあたり式Iの化合物約0.1mg〜約100mg（好ましくは約1mg〜約100mg、より好ましくは

約1mg〜約10mg）である。

【0041】経口組成物を使用する場合には、抗喘息、抗炎症または抗アレルギー用の適当な日用量は、体重1kgあたり式Iの化合物約0.01mg〜約100mg、好ましくは約0.1mg〜約10mgであり、細胞保護用の適当な日用量は、体重1kgあたり式Iの化合物約0.1mg〜約100mg（好ましくは約1mg〜約100mg、より好ましくは約10mg〜約100mg）である。

【0042】眼病の治療に使用するためには、許容される眼薬処方中に式Iの化合物を0.001〜1重量%含有する溶液剤または懸濁液剤の形態の点眼製剤を用いるとよい。

【0043】細胞保護薬として使用するときの式Iの化合物の正確な使用量は、特に、投与の目的が損傷細胞の治療であるかまたは将来の損傷の予防であるか、損傷細胞がどの種のものであるか（例えば胃腸潰瘍形成であるかネフローゼ性壊死であるか）、原因物質が何であるか、などの要因に左右される。将来の損傷を予防するために式Iの化合物を使用する場合には例えば、式Iの化合物を、式Iの化合物と併用しなければ細胞損傷を生じるとする非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）、例えばインドメタシンと併用する。このような用途では式Iの化合物を、NSAID投与の前後30分以内に投与する。好ましくは、NSAIDよりも前に投与するかまたは同時に（例えば組合せ剤形（combination dosage form）で）投与する。

【0044】有効薬用量の本発明化合物を動物、特にヒトに与えるために適当な投与経路を使用し得る。例えば、経口、直腸、局所、非経口、点眼、呼吸器、鼻孔、などの経路を使用し得る。適当な剤形は、錠剤、トローチ剤、分散液剤、懸濁液剤、溶液剤、カプセル剤、クリーム剤、軟膏剤、エアゾール剤、などである。

【0045】本発明の医薬組成物は、有効成分として式Iの化合物または医薬として許容されるその塩を含有し、更に、医薬として許容される剤体及び任意にその他の治療成分を含有し得る。「医薬として許容される塩」なる用語は、無機塩または酸及び有機塩または酸を含む医薬として許容される無毒の塩または酸から調製される塩を意味する。

【0046】組成物は、経口、直腸、局所、非経口（皮下、筋肉内及び静脈内を含む）、点眼（眼科）、呼吸器（鼻孔または口腔吸入）または鼻孔投与に適した組成物を含む。所与の症例に最良の経路は、治療すべき疾患の種類及び容態、活性成分の種類に基づく。組成物は、単位剤形（unit dosage form）として提供されるのが便利であり、製薬業界で公知の方法のいずれかによって調製され得る。

【0047】吸入投与のためには、本発明化合物を、加圧バックまたはネブライザーからエアゾール噴霧剤の形

態で噴出させるのが便利である。また、化合物を配合可能な粉末として送達してもよく、粉末組成物を吸入粉末の吸入器によって吸入させてもよい。吸入投与に適した好ましい送達系は、計量された薬用量を吸入させる(MDI)エアゾールであり、フルオロカーボンまたは炭化水素のような適当なプロペラント中に化合物1が配合された懸濁液または溶液から成る。

【0048】局所投与に適した化合物1の製剤は、皮膚浸透デバイス、エアゾール、クリーム剤、軟膏、ローション、散布剤、などである。

【0049】実際の使用では、慣用の医薬配合技術に従って、有効成分である式1の化合物を医薬担体と均質混合させる。担体は、経口または非経口(静注を含む)などの投与に望ましい製剤の形態に応じて、種々の材料から選択し得る。経口剤形の組成物を調製するとき、例えば懸濁液剤、エリキシル剤、溶液剤のような経口液体製剤の場合には、常用の医薬媒体のいずれか、例えば水、グリコール、油、アルコール、香料、保存料、着色料などを任意に使用し、例えば散剤、カプセル剤または錠剤のような経口固体制剤の場合には、澱粉、糖、微結晶セルロース、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などを任意に使用し得る。液体製剤よりも固体経口製剤のほうが好ましい。錠剤及びカプセル剤は、投与が容易であるという理由で、最も便利な経口用の単位剤形であり、この場合には明らかに固体医薬担体を使用する。所望の場合には、水性または非水性の標準技術によって錠剤をコーティングしてもよい。

【0050】上記のごとき常用の剤形だけでなく、式1の化合物はまた、米国特許第3,845,770号、第3,916,899号、第3,536,809号、第3,598,123号、第3,630,200号及び第4,008,719号に記載されたような調節放出手段及び/またはデリバリーデバイスによって投与されてもよい。

【0051】経口投与に適した本発明の医薬組成物は、各々が所定量の有効成分を含有するカプセル剤、カシエ剤または錠剤のような不連続単位の形態で提供されてもよく、または、粉末もしくは顆粒の形態で提供されてもよく、または、水性もしくは非水性液体中の懸濁液もしくは溶液、水中油型エマルジョンもしくは油中水型液体エマルジョンの形態で提供されてもよい。このような組成物は、任意の製法方法で調製できるが、すべての方法は、1種以上の所要成分を構成する担体と有効成分とを混合させるステップを含む。概して、有効成分を液体担体または微粉砕固体担体またはその双方と均等目づつ均質に混合し、次いで必要に応じて生成物を所望の形態に形成することによって組成物を調製する。例えば、錠剤は、任意に1種以上の補助成分と共に圧縮または成形することによって調製する。圧縮錠剤は、結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、界面活性剤または分散剤と任意に混合した粉末または顆粒のような自由流動形態の有効成分

を適当な機械で圧縮することによって調製する。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿潤させた粉末状化合物の混合物を適当な機械で成形することによって調製する。好ましくは、錠剤の各々が、約2.5mg〜約500mgの有効成分を含有し、カシエ剤またはカプセル剤の各々が約2.5mg〜約500mgの有効成分を含有する。

【0052】式1の化合物の医薬剤形の代表例を以下に示す：

注射用懸濁液剤 (I.M.)		mg/mL
式1の化合物		10
メチルセルロース		5.0
Tween 80		0.5
ベンジルアルコール		9.0
ベンズアルコニウムクロリド		1.0
注射用水	総量1mLまで	
錠剤		mg/錠
式1の化合物		25
微結晶セルロース		415
プロピドン		14.0
プレザチン化澱粉		43.5
ステアリン酸マグネシウム		2.5
		500
カプセル剤		mg/カプセル
式1の化合物		25
ラクトース粉末		573.5
ステアリン酸マグネシウム		1.5
		600
エアゾール剤		μg
式1の化合物		24mg
レシチン、NF液体濃縮物		1.2mg
トリクロロフルオロメタン、NF		4.025gm
ジクロロジフルオロメタン、NF		12.15gm

式1の化合物に加えて、本発明の医薬組成物は更に、シクロオキシゲナーゼ阻害物質、非ステロイド抗炎症薬(NSAID)、ソメピラックジフルニサルのような末梢鎮痛薬などの別の有効成分を含有し得る。式1の化合物と第二有効成分との重量比は、各成分の有効薬用量次第で異なる。一般には、各成分を有効薬用量で使用する。従って、例えば式1の化合物をNSAIDと併用するときは、式1の化合物対NSAIDの重量比は一般に約1000:1〜約1:1000、好ましくは約200:1〜約1:200の範囲であろう。全体としては式1の化合物と別の有効成分とを上記範囲内で組合わせ、どの場合にも各有効成分を有効薬用量で使用する。

【0053】NSAIDは5グループに分類できる：

- (1) プロピオン酸誘導体；
- (2) 酢酸誘導体；
- (3) フェナミン酸 (fenamic acid) 誘導体；
- (4) オキシカム (oxicam)；

(5) ビフェニルカルボン酸誘導体；

または医薬として許容されるその塩。

【0054】使用できるプロピオン酸誘導体の例は、アルミノプロフェン、ペノキサプロフェン、ブクロキシク酸、カルプロフェン、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドプロフェン、ケトプロフェン、ミロプロフェン、ナプロキセン、オキサプロゾン、ピルプロフェン、プラノプロフェン、スプロフェン、チアプロフェン酸、チオキサプロフェンである。同様の鎮痛作用及び抗炎症作用を有する構造的に近縁のプロピオン酸誘導体もこのグループに包含される。

【0055】従って本文中で定義した「プロピオン酸誘導体」なる用語は、典型的には環系、好ましくは芳香族環系に直接またはカルボニル官能基を介して結合された遊離-CH(CH₃)-COOHまたは-CH₂CH₂COOH基（これらは任意に医薬として許容される塩の形態、例えば-CH(CH₃)-COO⁻Na⁺または-CH₂CH₂-COO⁻Na⁺でもよい）を有する非麻酔性鎮痛薬／非ステロイド系抗炎症薬を意味する。

【0056】使用できる酢酸誘導体の例は、インドメタシン（これは好ましいNSAIDである）、アセメタシン、アルクロフェナック、クリダナック、ジクロフェナック、フェンクロフェナック、フェンクロジック酸、フェンチアザック、フロフェナック、イブフェナック、イソキセバック、オキシピナック、スリンダック、チオピナック、トルメチン、ジドメタシン及びゾメピラックである。同様の鎮痛作用及び抗炎症作用を有する構造的に近縁の酢酸誘導体もこのグループに包含される。

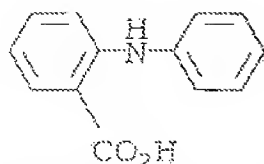
【0057】従って、本文中で定義した「酢酸誘導体」なる用語は、典型的には環系、好ましくは芳香環または芳香族複素環系に直接結合された遊離-CH₂COOH基（任意に医薬として許容される塩例えば-CH₂COO⁻Na⁺の形態でもよい）を有する非麻酔性鎮痛薬／非ステロイド系抗炎症薬を意味する。

【0058】使用し得るフェナミン酸誘導体は、フルフェナミン酸、メクロフェナミン酸、メフェナミン酸、ニフルミン酸及びトルフェナミン酸である。同様の鎮痛作用及び抗炎症作用を有する構造的に近縁のフェナミン酸誘導体もこのグループに包含される。

【0059】従って、本文中で定義した「フェナミン酸」誘導体は、基本構造：

【0060】

【化5】



を有しており、種々の置換基を含み、遊離-COOH基

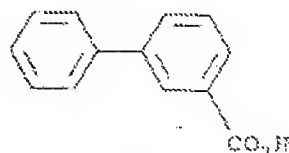
が-COO⁻Na⁺のような医薬として許容される塩の形態を有し得る非麻酔性鎮痛薬／非ステロイド系抗炎症薬である。

【0061】使用できるビフェニルカルボン酸誘導体は、ジフルニザル及びフルフェニザルである。同様の鎮痛作用及び抗炎症作用を有する構造的に近縁のビフェニルカルボン酸誘導体もこのグループに包含される。

【0062】従って、本文中で定義した「ビフェニルカルボン酸誘導体」は、基本構造：

【0063】

【化6】



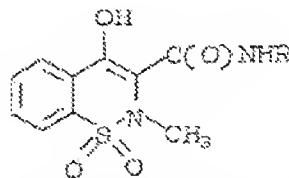
を有しており、種々の置換基を含み、遊離-COOH基が-COO⁻Na⁺のような医薬として許容される塩の形態を有し得る非麻酔性鎮痛薬／非ステロイド系抗炎症薬である。

【0064】本発明で使用できるオキシカムは、イソキシカム、ピロキシカム、スドキシカム、テノキシカムである。同様の鎮痛作用及び抗炎症作用を有する構造的に近縁のオキシカムはこのグループに包含される。

【0065】従って、本文中で定義される「オキシカム」は、一般式：

【0066】

【化7】



〔式中、Rはアリールまたはヘテロアリール環系〕で示される非麻酔性鎮痛薬及び／または非ステロイド系抗炎症薬である。

【0067】使用し得るNSAIDの別の例を以下に示す：アンフェナックナトリウム、アミノプロフェン、アニトラザフェン、アントラフェニン、アウラノフィン、ベンダザックリシネート、ベンジダニン、パプロゾン、プロペラモール、プフェゾラック、シンメタシン、シベロクアゾン、クロキシメート、ダジダミン、デボキサメット、デルメタシン、デトミジン、デキシンドロプロフェン、ジアセレイン、ジフィサラミン、ジフェンピラミド、エモルファゾン、エンフェナミン酸、エノリカム、エビリゾール、エデルサラート、エトドラック、エトフェナマート、ファネチゾールメシラート、フェンクロラック、フェンドザール、フェンフルミゾール、フェブラゾン、フロクタフェニン、フルニキシン、フルノキサプロフェン、フルプロクアゾン、フォビルトリン、フォス

ブオザール、フルクロブプロフェン、グルカメタシン、グ
アイメザール、イブプロキサム、イソフェゾラック、イ
ソニキシム、イソブプロフェン、イソキシカム、レフェタ
ミンHCl、レフルノミド、ロフェミゾール、ロザゾラ
ックカルシウム、ロチファゾール、ロキソブプロフェン、
リシクロニキシナート、メクロフェナマートナトリウ
ム、メセクラゾン、ナブメトン、ニクチンドール、ニメ
スリド、オルパノキシム、オキサメタシン、オキサパド
ール、ペリソキサシルシトレート、ビメブプロフェン、ビメ
タシン、ビプロキセン、ピラゾラック、ピルフェニド
ン、プログルメタシンマレエート、プロクアゾン、ピリ
ドキシブプロフェン、スドキシカム、タルメタシン、タル
ニフルマート、テノキシカム、チアゾリノプタゾン、チ
エラビンB、チアラミドHCl、チフラミゾール、チメ
ガジン、トルパドール、トリプタミド及びコフェナマ
ート。

【0068】使用し得るNSAIDを製造会社の製品番
号(Pharmaprojects参照)で以下に示
す: 480156S, AA861, AD1590, AF
P802, AFP860, A177R, AP504, A
U8001, BPPC, BW540C, CHINOIN
127, CN100, EB382, EL508, FI
044, GV3658, ITF182, KCNT16
090, KME4, LA2851, MR714, MR8
97, MY309, ONO3144, PR823, PV
102, PV108, R830, RS2131, SCR
152, SH440, SIR133, SPAS510,
SQ27239, ST281, SY6001, TA6
0, TAI-901 (4-ベンゾイル-1-インダンカ
ルボン酸), TVX2706, U60257, UR23
01及びWY41770。

【0069】最後に、同じく使用可能なNSAIDとし
て、サリチル酸塩、特にアセチルサリチル酸及びフェニ
ルプタゾン、並びに医薬として許容されるその塩があ
る。

【0070】好ましいNSAIDは特にインドメタシン
であるが、それ以外ではアセチルサリチル酸、ジクロフ
エナック、フェンブフェン、フェノブプロフェン、フル
ビプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナブ
ロキセン、フェニルプタゾン、ピロキシカム、スリンダ
ック及びトルメチンが好ましい。

【0071】式1の化合物を含む医薬組成物は更に、欧
州特許第138,481号(1985年4月24日)、
欧州特許第115,394号(1984年8月8日)、
欧州特許第136,893号(1985年4月10
日)、欧州特許第140,709号(1985年5月8
日)に開示されたようなロイコトリエン生合成の阻害物
質を含有し得る。これらの特許の記載内容は本明細書に
含まれるものとする。

【0072】式1の化合物はまた、欧州特許第106,

565号(1984年4月25日)及び欧州特許第10
4,885号(1984年4月4日)に開示されたよう
なロイコトリエン拮抗物質、及び、欧州特許出願第5
6,172号(1982年7月21日)、第61,800
号(1982年6月10日)、英国特許第2,058,7
85号(1981年4月15日)に開示されたような当
業界で公知のロイコトリエン拮抗物質と併用し得る。上
記の特許及び特許出願の記載内容は本明細書に含まれる
ものとする。

【0073】式1の化合物を含む医薬組成物は更に第
二有効成分として、欧州特許第11,067号(1980
年5月28日)に開示されているようなプロスタグラン
ジン拮抗物質、または米国特許第4,237,160号に
開示されているようなトロンボキサン拮抗物質を含有し
得る。組成物はまた、米国特許第4,325,961号に
開示されているα-フルオロメチルヒスチジンのような
ヒスチジンデカルボキシラーゼ阻害物質を含有し得る。
式1の化合物はまた、欧州特許第40,696号(19
81年12月2日)に記載のアセタマゾール、アミノチ
アアゾール、米国特許第4,283,408号、第4,
362,736号、第4,394,508号に記載のペナ
ドリル、シメチジン、ファモチジン、プラマミン、ヒス
タジン、フェネルガン、ラニチジン、テルフェナジンな
どのようなH₂またはH₂-受容体拮抗物質と併用しても
有利である。医薬組成物はまた、米国特許第4,255,
431号に開示されたオメプラゾールのようなK⁺/H⁺
ATPアーゼ阻害物質を含有し得る。式1の化合物は
また、英国特許第1,144,905号及び1,144,9
06号に記載されているような1,3-ビス(2-カル
ボキシ-クロモン-5-イルオキシ)-2-ヒドロキシ
プロパン及び近縁化合物のような多くの細胞安定化剤と
併用しても有効である。別の有用な医薬組成物は、式1
の化合物を、メチセルジドのようなセロトニン拮抗物
質、Nature, Vol.316, 126~131
頁、1985に記載されたセロトニン拮抗物質などと組
合せて含有する。この文節で引用した文献の記載内容は
本明細書に含まれるものとする。

【0074】別の有利な医薬組成物は、式1の化合物
を、イプラトロピウムブロミドのような抗コリン作用
薬、β拮抗物質サルブタモール、メタプロテロール、
テルブタリン、フェノテロールのような気管支拡張薬、
テオフィリン、コリンテオフィリナート及びエンプロフ
イリンのような抗喘息薬、ニフェジピン、ジルチアゼ
ム、ニトレンジピン、ベラパミル、ニモジピン、フェロ
ジピンのようなカルシウム拮抗物質、コルチコステロイ
ド、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾン、ベータ
メタゾン、デキサメタゾン、ベクロメタゾンなどと共に
含有してもよい。

【0075】本発明化合物を以下の方法で製造し得る。
温度は室温である。

【0076】出発物質であるメトキシフェニルヒドラジン11は市販のものでよく、または化学文献にアセトアミドフェノールXXXIとして記載されているものでもよい。出発物質であるベンジルフェニルヒドラジン11を欧州特許第166,591号(171021A)に記載の方法で製造し、ケトン1V及びXXXIを欧州特許第166,591号及び欧州特許第275,667号(174961A)に記載の方法で製造する。2-(ハロメチル)キノリンVIIは、「Quinolines」、Paris I & II, G Jones (Ed.), John Wiley & Sons, Toronto, 1977及び1982に記載の方法によって得られる。また、対応する2-メチルキノリンのハロゲン化による化合物V11の製造もJonesの文献に記載されている。ハロゲン化ベンジル(R¹⁰)₂PhCH₂-Halは容易に製造でき、この種の多くの化合物が米国特許第4,808,608号(173231B)のような先行技術文献に記載されている。化合物V11中のHal及び(R¹⁰)₂PhCH₂-Hal中のHalはCl、BrまたはIを示す。

【0077】インドールの多くの合成方法が化学文献に公知である。例えば、「Heterocyclic compounds」、Volume 5, Paris I, II, III, W.J. Boulton (Ed.), Interscience, J. Wiley & Sons, N.Y., 1979及び「The Chemistry of Indoles」、R.J. Sundberg, Academic Press, N.Y., 1970を参照するとよい。最も普及した合成方法の一つはFischer Indole Synthesisとして知られており、方法に関する以下の記載ではこの方法を「Fischer」と要約している。

【0078】種々の方法において、中間体及び最終生成物中の-CO₂H及び-CO₂R¹²基を別の代表的なQ、

例えば-CONHS(O)₂R¹²、-NH₂(O)₂R¹²、-CONR¹²R¹²、-CH₂OHまたはテトラゾル-5-イルに、米国特許第4,808,608号(173231B)に記載の方法によって変換し得る。酸からプロドラッグ形態(Qが-CO₂R¹²)にするためには、例えば欧州特許第104,885号(168301A)の方法を使用し得る。

【0079】種々の官能基(R¹、R²、Y、O、など)を、行なわれる化学処理と適合するように選択しなければならないことは当業者に明らかであろう。このような適合性は、保護基によって得られることしばしばあり、反応手順における特定の変更によって得られることもある。

【0080】R¹が5-R²のとき、m-クロロ過安息香酸またはモノペルオキシフタル酸またはオキシソンのような酸化剤を1当量または2当量用いてスルフィドを酸化することによって対応するスルホキシド及びスルホンを調製し得る(Trost, J. Org. Chem., 1988, 532ff)。

【0081】以下の方法の多くは、エステル官能基の塩基性加水分解によって対応するカルボン酸を得るステップを含む。どの場合にも、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸のような適当な酸で反応混合物を酸性化することによって遊離酸が得られる。

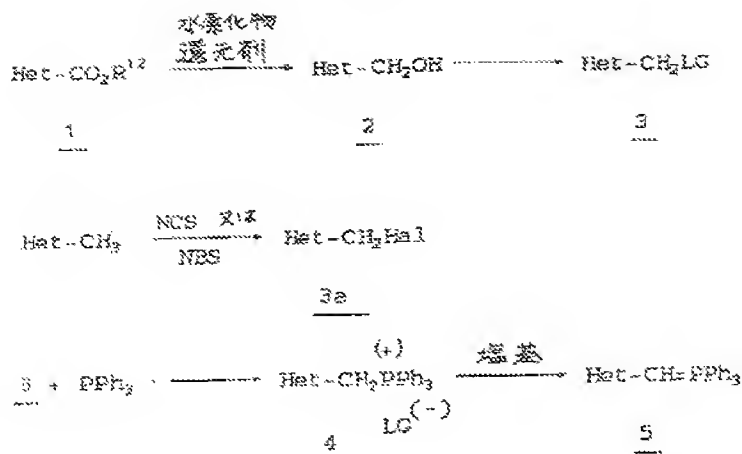
【0082】化合物6、10、11、16、17、19、23、24、27、28及びそれらの前駆体エステルはすべて、本発明の式Iの化合物の例である。

【0083】ローマ数字(I, V, X, XV, XXV, XXXI及びXXXV)によって指定されている化合物は公知であり、欧州特許第419,049号に化合物に対応する。該特許の記載は本明細書に含まれるものとする。

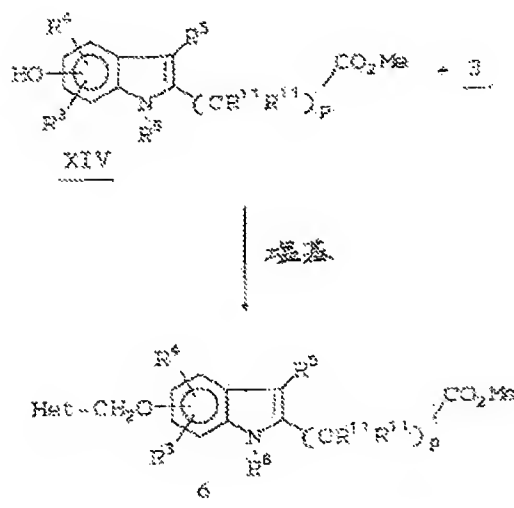
【0084】

【化8】

方法 1



方法 2



方法 1

エーテル、THF、ヘキサン、トルエンまたはその混合物のような適当な溶媒中で水素化アルミニウムリチウム、ホウ水素化ナトリウム、DIBAL-Hのような還元剤によってカルボキシ誘導体 1 を還元してアルコール 2 を得る。当業界で公知の方法によって 2 のアルコール官能基をハロゲン化物またはスルホネートエステル（メシラート、トンラート、トリフラート、など）のような適当な脱離基（LG）に変換して中間体 3 を生成する。四塩化炭素、ベンゼンなどの適当な溶媒中で NCS または NBS のようなハロゲン化剤と共に加熱してメチル化合物 Het-CH_3 をハロゲン化することによって 3 の有用なサブグループを製造し得る。

【0085】エーテル、アセトニトリル、THFまたは

同様の溶媒中でトリフェニルホスフィンと 3 とを反応させてホスホニウム塩 4 を生成する。ホスホニウム塩 4 の反応性に応じて化合物 4 を Et_3N 、水素化ナトリウム、ブチルリチウムまたはアルコキシドのような塩基で処理することによってイリド 5 に変換する。

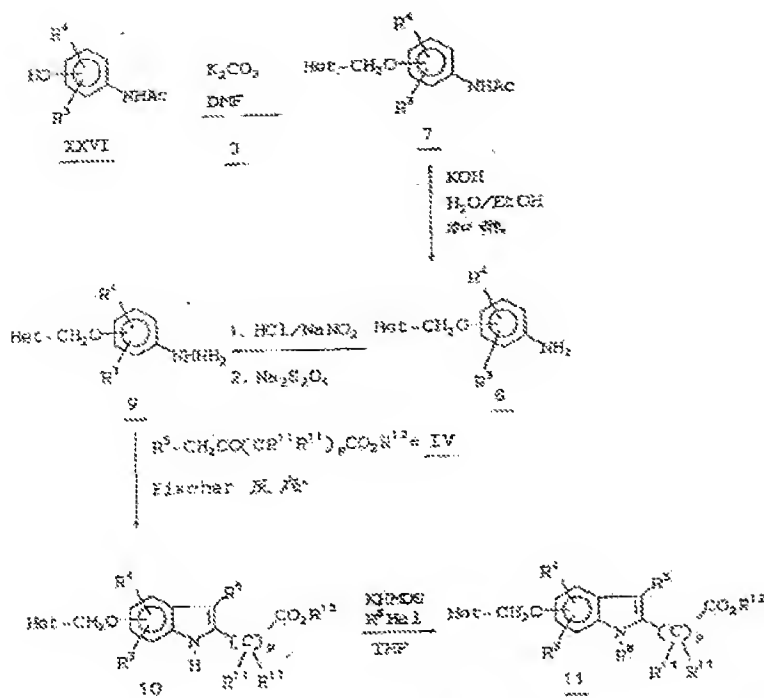
【0086】方法 2

アセトン、アセトニトリルまたは DMF のような適当な溶媒中で炭酸カリウムまたは炭酸セシウムのような適当な塩基の存在下に化合物 3 をフェノール XIV と反応させて化合物 6 を生成し、この化合物 6 を標準手順によって対応するカルボン酸に変換し得る。

【0087】

【化 9】

方法 3



方法 3

DMFまたはNMPのような極性溶媒中で炭酸カリウムのような炭酸塩またはアルカリ金属水素化物を塩基として使用して適当なN-アセチル化アミノフェノールXXVIと3とを反応させる。得られたアセトアニリド7を標準塩基性条件、好ましくは還流下のアルコール性水酸化カリウムを用いて脱アセチル化してアニリン誘導体8を生成する。水性媒体中のナトリウムヒドロサルファイトを用いた中間ジアゾニウム塩の還元によってアニリ

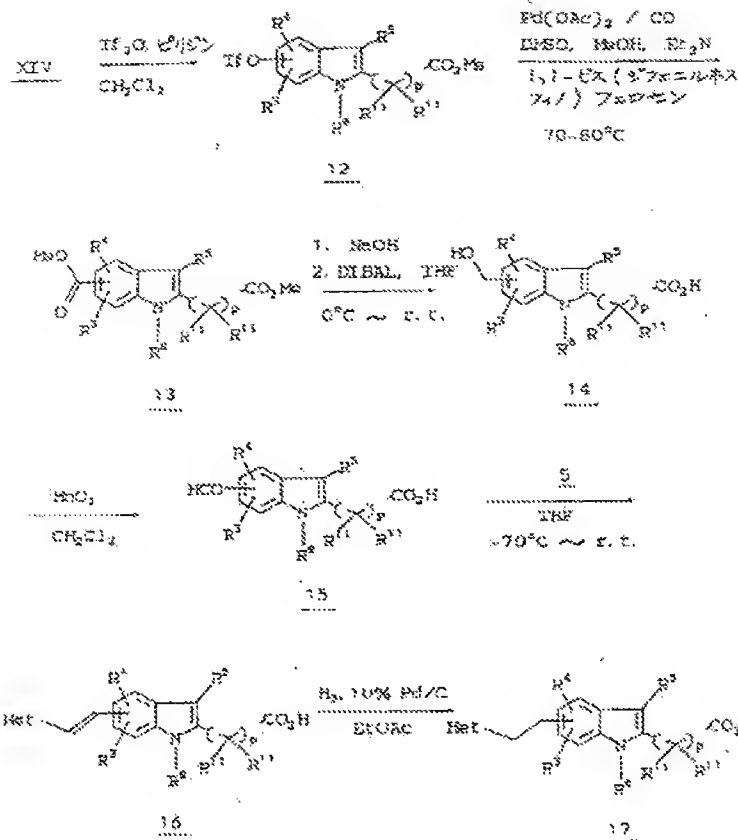
ン誘導体8をヒドラジン類似体9に変換する。

【0088】次に、ケトンIVによるFischerインドール化を用いてヒドラジン9を処理して化合物10を生成し、次いでTHF中のKHMDSまたはDMF中のNaHのような適当な塩基とR³-Halとを用いて化合物10のインドール窒素をアルキル化して化合物11を得る。

【0089】

【化10】

方法4



方法4

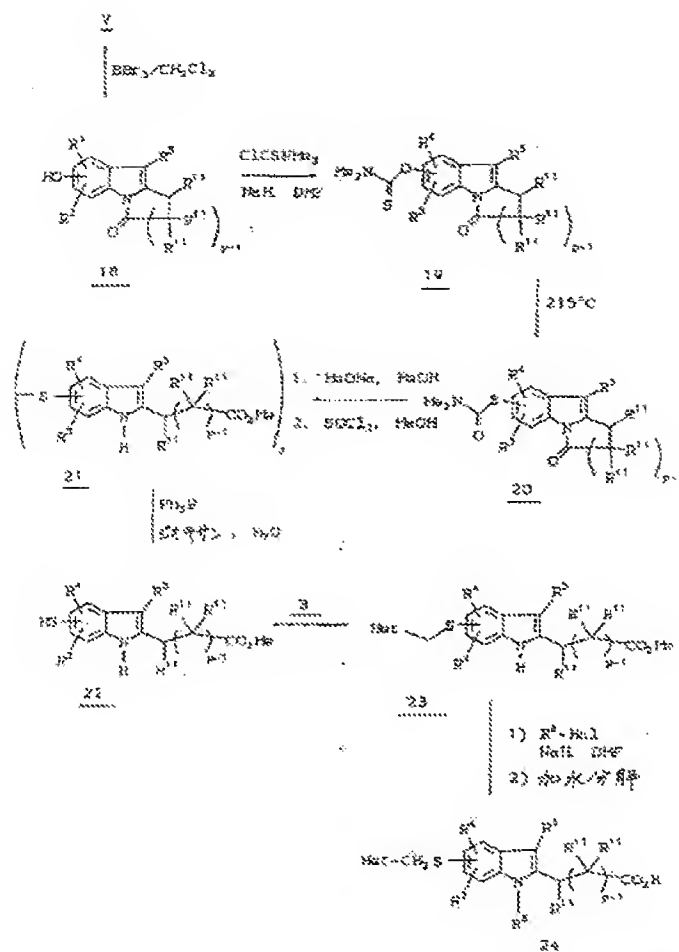
ジクロロメタン中のピリジンのような溶媒中のトリフルオロメチルスルホン酸無水物 (Ts_2O) で処理することによってインドールフェノール **XIV** をフェノールトリフラート **12** に変換する。一酸化炭素雰囲気中の酢酸パラジウム触媒作用下にフェノールトリフラートをカルボキシメチル化して化合物 **13** とする。1,1-ビス(ジフェニルエチル)スフィンフェロセン) のようなホスフィンリガンドがこの反応を促進する。種々の水素化剤還元剤によってカルボキシメチル化インドールを還元する。加水分解エステルに対して THF 中の DIBAL-H を使用するのが便利である。還元したカルビノール生成物 **14**

14 を代表的溶媒であるメチレンクロリド中の二酸化マンガンのによって選択的酸化してホルミル化誘導体 **15** を得る。次に、THF のようなエーテル系溶媒中の無水条件下に典型的には方法4に示すようなウィッチヒ試薬 **5** を使用してカルボアニオン条件下にアルデヒド **15** をホモログ化する。この反応の温度は典型的には -70°C ～室温である。このようにしてインドールステリル類似体 (トランス) **16** が形成される。酢酸エチルのような有機溶媒中の H_2 及び Pd/C を用いた接触還元によってステリル系を更に変換して飽和化合物 **17** を得る。

【0090】

【化11】

実施例 5



方法 5

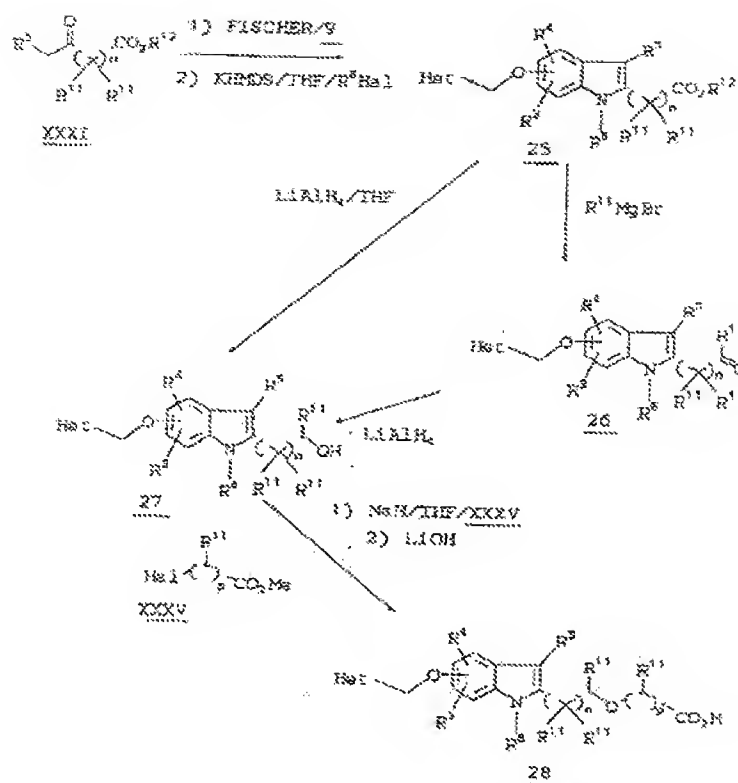
方法 5 に示した手順で 2.3 及び 2.4 のような化合物 1 のインドールチオ類似体を適宜調製する。CH₂Cl₂ のような塩素化溶媒中の BBr₃ によって化合物 Y を処理して、メチルエーテル及びインドール N-ベンジル基の双方を開裂し、生成物を環化してインドールラクタム 1.8 とする。この化合物を N,N-ジメチルカルバモイルインドール 1.9 として誘導体化し、次いで 200℃ よりも高温で熱転位して N,N-ジメチルカルバモイルチオインドール誘導体 2.0 とする。加熱の持続時間次第では、ジチオール化 (R⁴ = -S-(-CH₂)_n-S-) も

生じ得る。硫塩基、代表的にはメタノール中のナトリウムメトキシドを用いて 2.0 を加水分解し得る。この反応中に自発的にジスルフィド 2.1 が形成される。水性ジオキサン中のトリフェニルホスフィンを用いて 2.1 を還元すると 2.2 が生成される。有機塩基の触媒作用下に、適宜置換した誘導体 3 に 2.2 を結合する。典型的には、メチレンクロリドのような有機溶媒中のトリエチルアミンを使用する。方法 3 に記載の標準条件下でインドール 2.3 を N-置換誘導体 2.4 に変換する。

【0091】

【化 12】

方法 6



方法 6

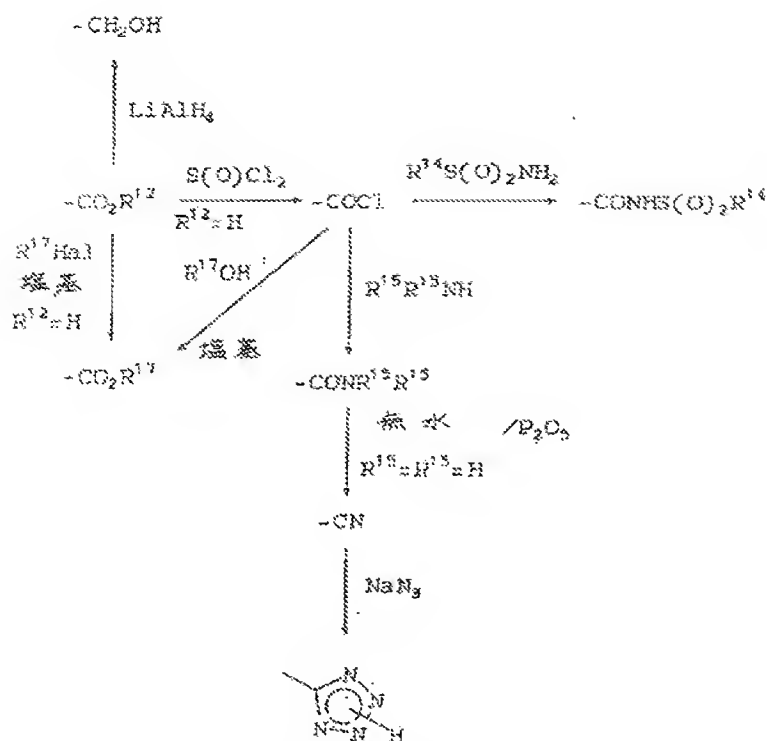
XXXIのような種々のケトンとのFischer反応
 によってヒドラジンuを未置換インドールに直接変換し
 得る。方法3に記載の条件でインドールをN-アルキル
 化してヘーメトキシインドールアルカノエートエス
 テル25を生成する。ジエチルエーテルのようなエー
 テル溶媒中のアルキルマグネシウムハロゲン化物を用いた
 グリニャール条件またはTHFのようなエーテル溶媒中
 の水素化アルミニウムリチウムの使用によってエステル

25をケトンまたはカルビノールに変換する。このよう
 に生成されたカルビノール27を更に、THFのような
 適当な溶媒中で塩基として水素化ナトリウムを使用して
 ハロエステルXXXVと反応させて本発明のエステル化
 合物に変換し得る。次いでエステルを加水分解すると、
 本発明の酸化合物28が得られる。

【0092】

【化13】

方法 7



1H- または 2H-テトラゾール-S-イル

方法 7

入手容易なカルボン酸誘導体 $\text{-CO}_2\text{R}^{12}$ を出発物質とした種々の Q の製法を方法 7 にまとめる。示された反応の多くが可逆的であることは当業者に容易に理解されよう。従って、例えば、 -CN 基はアミド及びカルボン酸官能基を調製するための出発物質として使用し得る。方法 7 に示す反応及びスルホンアミド基 ($\text{-S}(\text{O})_2\text{NHR}^{14}$) の合成方法は当業界でよく知られている。例えば、以下の文献を参照するとよい：1) J. March, Advanced Organic Chemistry

5, 3rd ed., J. Wiley and Sons, Toronto, 1985; 2) S. R. Sandler and W. Karo, Organic Functional Group Preparation, 1 & 11, Academic Press, Toronto, 1983 & 1986;

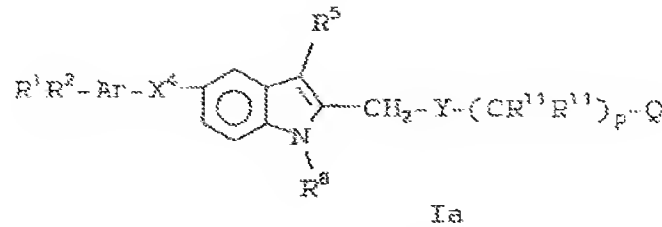
代表的化合物

表 I は本発明の代表的化合物を示す。

【0093】

【表 1】

表 I



Ex	R¹/R²	Ar	X⁴	R⁵	R⁶	Y-(CR¹³R¹¹)ₚ-Q
1	H/H	イソキサリジン-2-イル	CH₂O	5-t-Bu	CH₂Ph-4-Cl	C(Me)₂CO₂H
2	7-Me/H	1,8-ナフチリジン-2-イル	CH₂O	5-t-Bu	CH₂Ph-4-COMe	C(Me)₂HS(O)₂Ph
3	4-Cl₃/H	キノリン-3-イル	CH₂S	Me	CH₂Ph-4-Cl	C(Me)₂CO₂H
4	H/H	インドリジン-5-イル	CH₂OH	5-t-Bu	CH₂Ph-3-Cl	C(Me)₂CO₂H
5	H/H	インドリジン-6-イル	CH₂CH₂	5-t-Bu	CH₂Ph-3-Cl	C(Me)₂CO₂H
6	H/H	6-メチルインドリジン-2-イル	CH₂O	CHCH₂-5-t-Bu	CH₂Ph-4-Cl	CH₂C(Me)₂OH
7	6-Cl/H	イセグリジン(1,2-ox)-6-イル	CH₂O	SPH	CH₂-3-Ts-S(SO)₂Me	C(Me)₂COHS(O)₂Ph
8	H/H	1,7-ナフチリジン-2-イル	CH₂O	5-t-Bu	CH₂Ph-4-Cl	C(Me)₂CO₂H
9	H/H	1,8-ナフチリジン-2-イル	CH₂O	5-t-Bu	CH₂Ph-4-Cl	C(Me)₂CO₂H
10	H/H	キノリン-3-イル	CH₂O	5-t-Bu	CH₂Ph-4-Cl	C(Me)₂CO₂H
11	H/H	キノリン-4-イル	CH₂O	5-t-Bu	CH₂Ph-4-Cl	C(Me)₂CO₂H
12	H/H	キノキサリン-2-イル	CH₂O	5-t-Bu	CH₂Ph-4-Cl	C(Me)₂CO₂H
13	H/H	1,8-ナフチリジン-2-イル	CH₂O	5-t-Bu	CH₂Ph-4-Cl	C(Me)₂CO₂H
14	H/H	イセグリジン(1,2-ox)-6-イル	CH₂O	5-t-Bu	CH₂Ph-4-Cl	C(Me)₂CO₂H
15	H/H	キノキサリン-2-イル	CH₂O	CHCH₂-5-t-Bu	CH₂Ph-4-Cl	C(Me)₂CO₂H
16	H/H	キノキサリン-2-イル	CH₂O	Me	CH₂Ph-4-Cl	C(Me)₂CO₂H

生物学的活性の測定アッセイ

式Iの化合物の哺乳類ロイコトリエン生合成阻害活性を測定するために以下のアッセイを用いて試験し得る。

【0094】ラット腹腔内多形核(PMN)白血球アッセイ

エーテル麻酔したラットに8mLのカゼイン酸ナトリウム懸濁液(水約50mL中に6g)を注射(腹腔内)する。15〜24時間後、ラットを殺し(CO₂)、腹腔の細胞を20mLのバッファ(NaOHでpH7.4に調整した30mMのHEPESを含有するイーグルMEM培地)で洗浄することによって回収する。細胞をペレット化し(350×g、5分間)、濃く攪拌しながらバッファに再懸濁させ、レンズ紙で濾過し、再遠心し、最後に、10細胞/mLでバッファに再懸濁させる。PMN懸濁液の500mLのアリコートと被検化合物とを37℃で2分間ブレインキュベートし、次いで、10mMのA-23187を添加する。懸濁液を更に4分間攪拌し、第2の500mLのPMNに37℃でアリコートを添加することによってLTB₄含量をバイオアッセイする。第1のインキュベーションで産生されたLTB₄は第2のPMNを遊集させるので、これを光透過の変化によって測定する。アッセイアリコートのサイズは、未処理対照に対する透過変化が最大値より小さい値(通常

は〜70%)を与えるように選択する。LTB₄形成の阻害%を、サンプル中の透過変化と化合物非含有対照中の透過変化との割合から計算する。

【0095】ヒト多形核(PMN)白血球LTB₄アッセイ

A. ヒトPMNの調製。1週間前から薬を使用していない有末供患者から前腕前部の静脈穿刺によってヒト血液を採取する。血液を直ちに10%(v/v)クエン酸三ナトリウム(0.13M)または5%(v/v)ナトリウムヘパリン(1000IU/mL)に添加する。Boyum(Scand. J. Clin. Lab. Invest. 21(supp. 97), 77(1968))に記載されているように、赤血球のデキストラン沈降、次いで、Ficoll-Hypaque(比重1.077)を用いた遠心によって、抗凝固血液からPMNを単離する。Tritisバッファ(pH7.65)中の塩化アンモニウム(0.16M)との接触後の溶解によって夾雑赤血球を除去し、Ca²⁺(1.4mM)とMg²⁺(0.7mM)とを含むpH7.4のHEPES(15mM)緩衝Hanks平衡塩溶液にPMNを5×10⁵細胞/mLで再懸濁させる。トリパンブルー排除法によって生存率を評価する。

【0096】B. LTB₄の生成及びラジオイムノアッセイ

イ。

【0097】PMN ($0.5\text{ mL}; 2.5 \times 10^5$ 細胞) をプラスチック管に入れ、所望濃度の被検化合物または対照としてビヒクル (DMSO、最終濃度0.2%) と共にインキュベート (37℃、2分間) する。カルシウムイオノフォア A23187 (最終濃度10mM) を添加するかまたは対照サンプルにはビヒクルを添加してLTB₄の合成を開始させ、37℃で5分間維持する。次いで、冷メタノール (0.25mL) を添加して反応を終了させ、全PMN反応混合物のサンプルを取り出してLTB₄のラジオイムノアッセイを行なう。

【0098】ラジオイムノアッセイバッファ (RIAバッファ) (リン酸カリウム1mM; EDTA二ナトリウム0.1mM; Thimerosal 0.025mM; セラチン0.1%, pH 7.3) 中の既知濃度のLTB₄標品のサンプル (50mL) またはRIAバッファで1:1に希釈したPMN反応混合物を反応管に添加する。次に、¹²⁵I-LTB₄ (100mLのRIAバッファ中で10nCi) とLTB₄-抗血清 (RIAバッファ中の1:3000の希釈液100mL) とを添加し、管を激しく震盪する。4℃で一晩インキュベーションすることによって反応体を平衡化させる。過剰LTB₄から抗体結合LTB₄を分離するために、活性炭 (0.25%デキストランT-70を含むRIAバッファ中の3%活性炭) のアリコート (50mL) を添加し、管を激しく震盪させ、室温で10分間静置した後で遠心する ($1500 \times g$; 10分; 4℃)。抗体結合LTB₄を含有する上清をバイアルに傾倒し、Aquasol 2 (4mL) を添加する。液体シンチレーションスペクトロメトリによって放射能を定量する。抗血清の特異性及び処理の感度はRokach他によって記載されている (*Prostaglandins, Leukotrienes and Medicine*, 1984, 13, 21)。被検及び対照用サンプル (約20ng/10⁶細胞) 中で産生されたLTB₄の量を計算する。4パラメータアルゴリズムを用いて薬用量-反応曲線を作成し、これらの曲線からIC₅₀の値を決定する。

【0099】喘息ラットアッセイ

喘息ラット系の近親交配ラットを用いる。雌 (190~250g) 及び雄 (260~400g) の双方を用いる。

【0100】結晶化し凍結乾燥した卵アルブミン (FA)、グレードVをSigma Chemical Co., St. Louisから入手する。水酸化アルミニウムをRegis Chemical Company, Chicagoから入手する。メチセルグドニマレイン酸塩をSandoz Ltd., Baselから入手する。

【0101】内部寸法10×6×4インチの透明プラスチック箱の中で抗原刺激しその後の呼吸を記録する。箱

の蓋は着脱自在である。使用中の箱を4つのクランプで所定位置にしっかりと固定し、ソフトラバーカスケットによって気密シールを保持する。室の各末端の中央に気密シールを介してDeVilbissネブライザー (No. 40) を挿入する。箱の各末端も出口を有している。箱の一端にFleisch No. 0000の呼吸速度描写計を挿入し、Grass容積測定圧力変換器 (PT5-A) に接続し、変換器を適当なカプラーを介してBeckman Type R Dyoographに接続する。抗原のエアゾール化中は、出口を開いて呼吸速度描写計を室から隔離する。呼吸パターン記録中は、出口を閉じて呼吸速度描写計を室に接続する。抗原刺激のためには、3%の抗原を含む生理食塩水溶液2mLを各ネブライザーに入れ、10psi及び流速8リットル/分で作動する小さいPottierダイアフラムポンプから空気を送ってエアゾール化する。

【0102】1mgのEAと200mgの水酸化アルミニウムとを生理食塩水溶液に含む懸濁液1mLを注射 (皮下注射) することによってラットを感作する。これらのラットを感作後12~24日の間に使用する。応答からセロトニン成分を除去するために、エアゾール抗原刺激の5分前に3.0mg/kgのメチセルグドの静注によってラットを前処理する。次いで、3%のEAを含む生理食塩水溶液のエアゾールを正確に1分間ラットに噴霧し、ラットの呼吸プロフィールを更に30分間記録する。呼吸記録から呼吸困難症状の持続時間を測定する。

【0103】化合物は通常は、抗原刺激の1~4時間前に経口投与するかまたは抗原刺激の2分前に静注する。これらの化合物を生理食塩水溶液もしくは1%メトセル (methocel) に溶解させるかまたは1%メトセルに懸濁させる。注入量は1mL/kg (静注) または10mL/kg (経口) である。経口処置の前にラットを一夜絶食させる。化合物の活性を、呼吸困難症状の持続時間を短縮する能力として、ビヒクル処理した対照群との比較によって決定する。通常は、化合物の一週用量を試験し、ED₅₀を決定する。ED₅₀は症状の持続を50%阻害する薬用量 (mg/kg) と定義される。

【0104】

【実施例】本発明を以下の非限定実施例で更に説明する。温度はすべて℃である。

【0105】中間体

原料物1: メチル-3-[1-(4-クロロベンジル)-3-メチル-5-ヒドロキシインドル-2-イル]-2,2-ジメチルプロパノエート
-20℃の20mLのCH₂Cl₂中の1.05g (2.7mmol) の3-[1-(4-クロロベンジル)-3-メチル-5-メトキシインドル-2-イル]-2,2-ジメチルプロパノ酸 (欧州特許第156,591号、実施例22) と800μLのエタンチオール (10mmol) の溶液に、2.17g (16mmol) のAlCl₃

を少量ずつ添加した。反応液が淡橙色に変化し、室温で一晩攪拌した。朝になって反応を終了させ(11c)、1NのHCl溶液に注ぎ、CH₂Cl₂で3回抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、濾過した。濾液を蒸発させ、残留シロップ(680mg)に20mLのEt₂Oを添加し、次いでジアゾメタンのエーテル溶液を添加した。溶液を蒸発させると、粗標題化合物が得られた。これを更に精製しないで以後のステップで使用した。

【0106】¹H-NMR (250MHz, CDCl₃): δ 7.3-7.15 (m, 3H, 芳香族); 6.96 (m, 1H, 芳香族); 6.70 (m, 3H, 芳香族); 5.34 (s, 2H, N-CH₂); 4.8-4.5 (m, 1H, -OH); 3.76 (s, 3H, -CO₂Me); 3.12 (s, 2H, 2-CH₂); 2.40 (s, 3H, 3-Me); 1.44 (s, 6H, C(Me)₂)。

【0107】調製物2: メチル-3-〔1-〔4-クロロベンジル〕-3-〔1-ブチルチオ〕-5-ヒドロキシインドル-2-イル〕-2,2-ジメチルプロパノエート

欧州特許第419,049号、実施例1、ステップCに記載の方法で標題化合物を調製した。

【0108】調製物3: 3-〔1-〔4-クロロベンジル〕-3-〔1-ブチルチオ〕-5-ヒドロキシインドル-2-イル〕-2,2-ジメチルプロパン酸 0℃のDMF (1050mL)中のLiH (12.6g)とHMPA (105mL)との混合物に2-メチル-2-ブチルプロパノール (178mL)を添加した。混合物を室温で30分間攪拌し、次いでDMF (450mL)中の3-〔1-〔4-クロロベンジル〕-3-〔1-ブチルチオ〕-5-メトキシインドル-2-イル〕-2,2-ジメチルプロパン酸メチルエステル (150g) (欧州特許第419,049号、実施例1、ステップA)をゆっくりと添加した。混合物を150℃までゆっくりと加熱し、この温度で18時間維持した。室温に冷却後、上清層を傾倒し、残渣をH₂Oに溶解し、1NのHClで酸性化し、Et₂Oで2回抽出し、ブラインで2回洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、蒸発乾固すると標題化合物が得られた。

【0109】調製物4: 3-〔1-〔4-クロロベンジル〕-3-〔1-ブチルチオ〕-5-ヒドロキシインドル-2-イル〕-2,2-ジメチルプロパン酸アリルエステル

調製ステップ3で得られた化合物 (150g)をDMF (1.2L)に溶解し、次いで溶液を氷水浴で冷却した。この溶液にK₂CO₃ (138g)を少量ずつ添加し、混合物を30分間攪拌した。アリルブロミド (162g)を添加し、水浴を除去し、混合物を18時間攪拌した。混合物に水性NH₄Clを添加し、Et₂Oで抽出した。有機層をH₂O及びブラインで洗浄し、MgSO₄

で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製すると標題化合物が得られた: m.p. 150-151℃。

【0110】実施例1

3-〔1-〔4-クロロベンジル〕-3-〔1-ブチルチオ〕-5-〔イソキノリン-3-イルメトキシ〕インドル-2-イル〕-2,2-ジメチルプロパン酸ステップ1: 3-〔1-〔4-クロロベンジル〕-3-〔1-ブチルチオ〕-5-〔イソキノリン-3-イルメトキシ〕インドル-2-イル〕-2,2-ジメチルプロパン酸アリルエステル

DMF (3mL)及びCH₃CN (3mL)中の3-〔1-〔4-クロロベンジル〕-3-〔1-ブチルチオ〕-5-ヒドロキシインドル-2-イル〕-2,2-ジメチルプロパン酸アリルエステル (150mg) (調製物4)、CsCO₃ (202mg)及び3-クロロメチルイソキノリン (66mg)の混合物を65℃で4時間加熱した。室温に冷却後、混合物にH₂Oを添加し、EtOAcで2回抽出した。有機層を合わせてブラインで2回洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過して蒸発乾固した。ヘキサン中の15%EtOAcを溶出剤として用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって残渣を精製すると174mgの標題化合物が得られた。この化合物をそのまま次のステップで使用した。

【0111】ステップ2: 3-〔1-〔4-クロロベンジル〕-3-〔1-ブチルチオ〕-5-〔イソキノリン-3-イルメトキシ〕インドル-2-イル〕-2,2-ジメチルプロパン酸

ステップ1の化合物 (174mg)をTHF (5mL)、MeOH (3mL)、1NのLiOH (1.3mL)に溶解し、65℃で1時間加熱した。室温に冷却後、混合物を1NのHClで酸性化し、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。1:1のEtOAc/ヘキサンでまず溶出し次いでこの溶媒に5%HOAcを添加するシリカゲルクロマトグラフィーによって残渣を精製した。標題化合物 (126mg)が白色固体として得られた: m.p. 227.5-228.5℃。

【0112】実施例8

m.p. = 205-207℃。

【0113】実施例9

3-〔1-〔4-クロロベンジル〕-3-〔1-ブチルチオ〕-5-〔1,6-ナフチリジン-2-イルメトキシ〕インドル-2-イル〕-2,2-ジメチルプロパン酸

ステップ1: 2-クロロメチル-1,6-ナフチリジンCCl₄ (230mL)中の3-メチル-1,6-ナフチリジン (E.M.Hawes, J.Heteroc.Chem. 11(2), 151 (1974)) (3.8g)の溶液に、N-クロロスクシンイミド (4.2g)及び過酸

化ベンゾイル (320mg) を添加した。混合物を2つの150ワットのスポットライトで還流下に4時間照射した。次いで混合物を室温まで冷却し、蒸発乾固し、酢酸エチル：トルエン (1:1) を溶出剤として用いたフラッシュシリカゲルでクロマトグラフィー処理すると純度80%の標題化合物が得られた。これをそのまま次のステップで使用した。

【0114】ステップ2：メチル3-〔1- (4-クロロベンジル) -3- (1-ブチルチオ) -5- (1,6-ナフチリジン-2-イルメトキシ) インドル-2-イル〕-2,2-ジメチルプロパノエート
アセトニトリル (5mL) 中の3-〔1- (4-クロロベンジル) -3- (1-ブチルチオ) -5-ヒドロキシインドル-2-イル〕-2,2-ジメチルプロパノエート (欧州特許第419,049号、3月27日、1991年、実施例1、ステップ3) (350mg) の溶液に、 Cs_2CO_3 (489mg) とステップ1で得られた純度80%のハロゲン化物 (180mg) とを添加した。混合物を室温で18時間攪拌し、次いで混合物を25%水性 NH_4OAc (50mL) に注ぎ、酢酸エチル (2×50mL) で抽出し、ブライン (50mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、蒸発乾固した。酢酸エチル：トルエン (2:3) を溶出剤として用いたフラッシュシリカゲルで残渣をクロマトグラフィー処理すると標題化合物が白色固体として得られた：m.p. 152~155℃。

【0115】ステップ3：3-〔1- (4-クロロベンジル) -3- (1-ブチルチオ) -5- (1,6-ナフチリジン-2-イルメトキシ) インドル-2-イル〕-2,2-ジメチルプロパン酸
ステップ2で得られた化合物 (280mg) をTHF (3mL)、MeOH (1.5mL)、2NのLiOH (0.27mL) に溶解し70℃で6時間加熱することによって加水分解した。溶液を室温に冷却し、 H_2O (50mL) で希釈し、氷酢酸でpH5に酸性化し、次いで25%水性 NH_4OAc (50mL) で希釈した。混合物を酢酸エチル (3×50mL) で抽出し、ブライン (50mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) した。溶液を蒸発乾固し、トルエン (50mL) と同時蒸発させると標題化合物である酸が白色固体として得られた：m.p. 204℃ (分解)。

【0116】実施例19
m.p. = 215~217℃。

【0117】実施例11

m.p. = 230℃ (分解)。

【0118】実施例12

3-〔1- (4-クロロベンジル) -3- (1-ブチルチオ) -5- (キノキサリン-2-イルメトキシ) インドル-2-イル〕-2,2-ジメチルプロパン酸実施例9、ステップ2の2-クロロメチル-1,6-ナフチリジンに代えて、2-クロロメチルキノキサリン (G. E. Jeromin, Chem. Ber., 1987, 120 (4), 649) を用い、実施例9のステップ2及び3に記載の手順で処理すると、標題化合物が固体として得られた：m.p. 216~219℃。

【0119】実施例13

3-〔1- (4-クロロベンジル) -3- (1-ブチルチオ) -5- (1,8-ナフチリジン-2-イルメトキシ) インドル-2-イル〕-2,2-ジメチルプロパン酸
ステップ1：2-クロロメチル-1,8-ナフチリジン CCl_4 中の2-メチル-1,8-ナフチリジン (Chem. Pharm. Bull., 19, 1857 (1971))、N-クロロスクシンイミド (1.1当量) 及び触媒量の過酸化ベンゾイルの溶液を225ワットのランプで還流下に5時間照射した。冷却後、固体を濾過し、濾液を蒸発乾固した。粗残渣をクロマトグラフィー処理すると標題化合物が得られた。

【0120】ステップ2：3-〔1- (4-クロロベンジル) -3- (1-ブチルチオ) -5- (1,8-ナフチリジン-2-イルメトキシ) インドル-2-イル〕-2,2-ジメチルプロパン酸
実施例9、ステップ2の2-クロロメチル-1,6-ナフチリジンに代えて、2-クロロメチル-1,8-ナフチリジンを用い、実施例9のステップ2及び3に記載の手順で処理すると、標題化合物が固体として得られた：m.p. 122℃。

【0121】実施例14

^1H -NMR (300MHz, CD_3COCD_3) : δ 1.18 (s, 9H)、1.21 (s, 6H)、3.35 (b s, 2H)、5.28 (s, 2H)、5.55 (s, 2H)、6.8~6.9 (m, 4H)、7.2~7.3 (m, 4H)、7.35 (s, 1H)、7.5 (d, 1H)、7.86 (s, 1H)、8.43 ppm (dd, 1H)。

【0122】実施例15

m.p. = 186~188℃ (分解)。

【0123】実施例16

m.p. = 176~180℃ (分解)。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/47	A A H			
	A C B			
	A C J			
	A C V			
31/495	A B U			
C 0 7 D 401/12	2 0 9			
403/12	2 0 9			
471/04	1 0 8 A			
	1 1 3			
	1 1 4 A			
(72) 発明者 ジョン・エイチ・ハッチンソン	(72) 発明者 ミシエル・テリアン			
カナダ国、エイチ・3・エイチ・1・テイ	カナダ国、エイチ・7・アール・4・アール・2、ケベック、ラバル、トゥエンティ			
ー・6、ケベック、モントリオール、コー	ファースト・アベニュー・944			
ト・デ・ネージュ・3455、アパートメン	(72) 発明者 リシャール・フルネット			
ト・304	カナダ国、エイチ・7・エム・4・エス・			
	7、ケベック、ラバル、ピモン、ドウ・ラ			
	ンブール・1915			